

EL525020486US

МКУ 7: А 61 К 38/17

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ И КОМПЛЕКСНЫЙ ПРЕПАРАТ, ОБЛАДАЮЩИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ДЕЙСТВИЕМ, ДЛЯ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ СПОСОБА.

Изобретение относится к области медицины, в частности к онкологии, и может быть использовано для химиотерапевтического лечения онкологических больных, страдающих разными видами злокачественных новообразований.

Известны способы лечения рака с помощью химиопрепаратов. По механизму действия химиопрепараты подразделяют на алкилирующие, антиметаболиты, алкалоиды, антибиотики, гормоны, иммуномодуляторы и некоторые другие. В процессе лечения разными химиопрепаратами выявлены их достоинства и недостатки.

Благодаря сравнительно малым рабочим концентрациям широко используются химиопрепараты, действующие на ДНК. Алкилирование жизненно-необходимой молекулы ДНК приводит к невозможности правильного деления клеток и их последующей элиминации. Однако, алкилированию подвержена одновременно ДНК нормальных, не-раковых клеток. Для снижения токсичности по отношению к нормальным клеткам при использовании таких препаратов дополнительно применяются способы их адресной доставки в раковые клетки с помощью специфических лигандов, например альфа-фетопroteина (АФП). АФП - это транспортный белок, способный доставить связанное с ним вещество в клетки, имеющие соответствующие рецепторы. Таких рецепторов особенно много на активно пролиферирующих раковых клетках.

Известен способ лечения первичного рака печени путем внутриартериального введения альфа-фетопroteина в количестве 2-20 мг, преимущественно 15 мг, с интервалом 7-12 дней пятикратно (Патент РФ N 2058153, кл. А 61 К 38/00, опубл. 20.04.96, Бюл. N 11).

Известный способ предусматривает использование больших количеств АФП, отличается большой длительностью и ограниченным объемом использования, так как условиями отбора больных для лечения данным способом являются отсутствие желтухи и асцита, неоперабельность, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Известен способ лечения злокачественных новообразований путем внутривенного введения комплексного препарата, содержащего АФП и конъюгат эстрон-доксорубицин (Патент РФ N 2026688, кл. А 61 К 38/00, опубл. 20.01.95, Бюл. N 2). Для приготовления комплексного препарата используют не чистый АФП, а абортивный материал, который после грубой очистки концентрируют до содержания АФП 100 мкг/мл и стерилизуют. Затем подвергают конъюгации противоопухолевый антибиотик-доксорубицин с лигандом-эстроном в эквимольном соотношении. Непосредственно за 1-2 часа до внутривенного введения концентрат АФП в количестве 100 мл и 20 мг конъюгата смешивают и получают одну дозу препарата для одной инъекции (равовая доза АФП составляет 10 мг). Общий курс лечения составляет 6 инъекций (3 раза через день с интервалом в одну неделю).

Недостатком известного способа является использование высоких доз АФП, а недостатком известного комплексного препарата является трудоемкая процедура получения тройного комплекса АФП-эстрон-доксорубицин и невозможность хранения данного препарата более 2-х часов.

Наиболее ближайшим к заявляемому способу- прототипом, яв-

Недостатками известного способа являются:

- Наиболее ближайшим к заявляемому комплексному препарату-прототипом, является набор для лечения первичного рака печени, включающий доксорубин-эстрон в количестве 20-60 мг в пузырьках вместимостью 15 мл, липиодол ультрафлуид в двух ампулах по 10 мл, АФП в количестве 2-10 мг в пузырьках вместимостью 10 мл, физраствор объемом 15 мл в ампуле и 96%-этиловый спирт объемом 5 мл в ампуле (Патент РФ N 2065307, кл. А 61 К 38/17, опубл. 20.08.96, бюл. N 23).

- трудоемкость и длительность получения стерильного комплекса доксорубицин-эстрон и трудоемкость приготовления рабочего раствора данного препарата: его растворяют в 0,5-1,5 мл 96 % этилового спирта при нагревании до 70-76°C, полученный раст-

вор переводят в 10-15 мл предварительно подогретого липидо-  
ультрафлуида, полученную суспензию охлаждают до 32-37°C и  
вводят в печеночную артерию под контролем рентгенотелевидения;

- высокие концентрации используемых в наборе препаратов;
- многокомпонентность набора.

Технической задачей группы изобретений является упрощение  
известного способа, уменьшение доз вводимых лекарственных  
средств и снижение стоимости лечения.

Поставленная задача достигается предлагаемым способом ле-  
чения злокачественных новообразований и комплексным препара-  
том, обладающим противоопухолевым действием, для осуществления  
данного способа.

Реализация способа лечения.

В зависимости от характера и тяжести заболевания больному  
на фоне инфузионно-детоксикационной терапии парентерально вво-  
дят комплексный препарат, содержащий АТП в количестве  
0,07-0,15 мг, полиеновый антибиотик в количестве 4,2-7,0 мг и  
фармацевтически пригодный наполнитель один раз в сутки с ин-  
тервалом в три дня, курсом 10 инфузионно-капельных вливаний.

Комплексный препарат, обладающий противоопухолевым дейс-  
твием, содержит следующие компоненты, в мг:

АТП	- 0,07 - 0,15
полиеновый антибиотик	- 4,2 - 7,0
наполнитель	- 3,5 - 5,0

В качестве полиенового антибиотика используют преимущест-  
венно амфотерицин В или нистатин.

В качестве наполнителя преимущественно используют сахара,  
например, глюкозу или синтетические полимеры, выбранные из  
группы полисахаридов, например, полиглюкин, реополиглюкин,

декстран.

Комплексный препарат получают следующим образом: АФП с чистотой не менее 98% растворяют в дистиллированной воде или физрастворе в количестве 0,07-0,15 мг/мл, добавляют полиеновый антибиотик в количестве 4,2-7,0 мг/мл, вводят наполнитель в количестве 3,5-5,0 мг/мл, тщательно перемешивают и выдерживают смесь в течение 10-12 часов при 18-25°C. Далее раствор стерилизуют фильтрацией, фасуют в ампулы или флаконы, вместимостью 1,2 или 3 мл и лиофильно высушивают. Массовое соотношение АФП к полиеновому антибиотику и наполнителю составляет 1: (60-100): (50-70).

Комплексный препарат (условное наименование Редуцин) представляет собой порошок желтого цвета, растворимый в воде, физрастворе, растворе глюкозы, и других растворителях (носителях), пригодных для внутривенного введения. Одна ампула с комплексным препаратом содержит: 0,07-0,15 мг АФП, 4,2-7,0 мг полиенового антибиотика и 3,5-5,0 мг соответствующего наполнителя. Для приготовления рабочего раствора содержимое ампулы растворяют в 2-3 мл стерильной воды и вводят в 200 мл флакон с носителем, пригодным для внутривенного введения.

Заявляемый способ заключается в введении больному нового комплексного химиопрепарата, обладающего противоопухолевой активностью, состоящего из векторной, специфической к раковым клеткам, части (АФП) и неспецифической части, содержащей цитотоксическое средство. В качестве последнего используют принципиально новое каналобразующее и поверхностно-активное вещество (ПАВ), а именно полиеновый антибиотик, например амфотерицин В или нистатин, которые ранее как противоопухолевое средство не использовались. Мишенью для действия нового препа-

Известно использование АФП в качестве вектора для адресной доставки в раковую клетку цитотоксических препаратов (см. например Патент РФ N 2071351, кл. А61 К 38/17, опубл. 10.01.97). Во всех известных случаях АФП связан с цитотоксической частью препарата ковалентной химической связью, а в заявляемом комплексном препарате АФП с ПАВ образуют нековалентный комплекс, одновременно обеспечивающий стабильность макромолекулы в процессе транспорта и функциональную независимость в процессе цитотоксического действия полиенового антибиотика. Действие заявляемого комплексного препарата основано на инициации физиологической редукции раковых клеток по механизму, сходному с процессом апоптоза. Естественное саморазрушение клеток опухоли под действием препарата, как правило, не приводит к интоксикации организма, эффект лечения проявляется быстро.

- больному парентерально и одновременно вводят комплексный препарат, содержащий АПН в количестве 0,07-0,15 мг, полиеновый антибиотик в количестве 4,2-7,0 мг и фармацевтически пригодный наполнитель курсом 10 введений (капельных инфузий) один раз в три дня, что позволяет упростить известный способ, снизить дозы вводимых препаратов и уменьшить стоимость лечения.

Существенными отличительными признаками заявляемого комплексного препарата по сравнению с известным, являются:

- препарат дополнительно содержит поверхностно-активное вещество, а именно полиеновый антибиотик, преимущественно амфотерицин В или нистатин, в количестве 4,2-7,0 мг, что обеспечивает комплексу новый тип связи с векторной частью - нековалентную, и новый механизм взаимодействия с раковой клеткой - на мембраны субструктур раковой клетки (мембраны лизосом, ЭПР, митохондрий, ядер), что, в свою очередь, повышает эффективность лечения и снижает побочные осложнения;

- препарат содержит компоненты в оптимальном, экспериментально подобранном количестве и соотношениях, а именно: АМП - 0,07-0,15 мг, полиеновый антибиотик - 4,2-7,0 мг, наполнитель - 3,5-5,0 мг, что позволяет повысить эффективность лечения и существенно снизить дозы используемых активных компонентов.

В связи с тем, что в известных источниках информации аналогичного способа лечения злокачественных новообразований и комплексного препарата, обладающего противоопухолевым действием, не обнаружено, то можно сделать вывод о соответствии заявляемой группы изобретений критериям "новизна" и "изобретательский уровень".

Предлагаемым способом было пролечено 8 больных IV клинической группы с онкологическими заболеваниями, прогрессирующими после традиционных видов лечения. Полный или частичный клинический эффект получен у 6 больных из 8 (75%). Сроки ремиссии от 6 мес. до 1,5 лет. В большинстве случаев для получения четкого клинического эффекта было достаточно одного курса лечения.

Изобретения иллюстрируются следующими примерами конкрет-

ного выполнения.

Пример 1.

Для приготовления комплексного препарата Редуцин в 1 литре дистиллированной воды растворяют при перемешивании 700 мг АФП, 42 г амфотерицина В и 50 г реополиглюкина, затем объем доводят до 10 литров. Полученную смесь инкубируют в течении 10-12 часов при комнатной температуре, а затем подвергают стерилизующей фильтрации через мембранный фильтр, фасуют в 10000 ампул или флаконов по 1 мл (разовая доза) и лиофильно высушивают в асептических условиях. Одна ампула (флакон) содержит 0,07 мг АФП, 4,2 мг амфотерицина В и 5,0 мг реополиглюкина.

Пример 2. Комплексный препарат Редуцин получают аналогично примеру 1, за исключением того, что в водный раствор добавляют 1 г АФП, 50 г амфотерицина В и 40 г полиглюкина. В результате получают препарат, содержащий в одной дозе: 0,1 мг АФП, 5,0 мг амфотерицина В и 4,0 мг полиглюкина.

Пример 3. Комплексный препарат получают аналогично примеру 1, за исключением того, что в водный раствор добавляют 1,5 г АФП, 70 г амфотерицина В и 30 г декстрана (м.вес 100 кДА, Serva). В результате получают препарат, содержащий в разовой дозе: 0,15 мг АФП, 7,0 мг амфотерицина В и 3,0 мг декстрана.

Пример 4. Комплексный препарат получают аналогично примеру 1, за исключением того, что в водный раствор добавляют 750 мг АФП, 60 г нистатина и 50 г глюкозы. В результате получают препарат, содержащий в разовой дозе: 0,075 мг АФП, 6,0 мг нистатина и 5,0 мг глюкозы.

Пример 5.

Больная Л., 54 года, история болезни N 587, поступила в клинику 02.04.99 г. с диагнозом: центральный рак правого лег-



кого IV ст. (рецидив, прогрессирующее течение), рак левой молочной железы 2 ст. (ремиссия). Больная предъявляет жалобы на слабость, одышку, мучающий кашель.

Данные обследования. Рентгенограмма органов грудной клетки: в легких с двух сторон множественные полиморфные тени метастазов размером от 0,5 до 2,5 см средней интенсивности с неровными контурами. Тень средостения смещена вправо и расширена. Правое легочное поле уменьшено в объеме, ниже 4 ребра интенсивное затемнение за счет жидкости в плевральной полости.

Проведен курс полихимиотерапии по схеме САФ. Циклофосфан по 1 г внутривенно в 1 и 8 дни, 5-фторурацил по 500 мг внутривенно в 1 и 8 дни, адриабластин по 40 мг внутривенно на 2 и 9 дни лечения. Лечение сопровождалось высокой токсичностью без выраженного клинического эффекта.

Далее провели лечение больной заявляемым способом: инфузионно вводили комплексный препарат Редуцин, содержащий 0,07 мг АТФ, 4,5 мг амфотерицина В, 5,0 мг глюкозы, один раз в три дня, курсом 10 инъекций. Состояние больной улучшилось и стало соответствовать удовлетворительному через неделю после завершения курса лечения. По данным рентгенологического обследования органов грудной клетки зарегистрированы благоприятные изменения в виде уменьшения числа метастазов в легких и ослабления интенсивности теней диссеминации. Жидкость в плевральной полости не определялась. Уменьшилась одышка при подъеме вверх и полностью исчез кашель. При лечении Редуцином наблюдались повышение температуры и озноб, которые купировались стандартными препаратами.

### Пример 6.

Больной М., 62 года, история болезни № 800, поступил в

Лечебная программа включала курс полихимиотерапии по схеме CAMF. Больному вводили циклофосфан 1 гр. в 1 и 8 дни, адриамицин в 1 и 8 дни, метотрексат 50 мг в 1 и 8 дни, 5-фторурацил на 2 и 9 дни. Лечение сопровождалось эндотоксикозом и резким ухудшением состояния больного. Положительных эффектов не отмечено.

Через 6 суток после начала лечения заявляемым способом отмечено уменьшение размеров подкожных метастазов. К концу лечебного курса достигнуто быстрое улучшение по основному заболеванию, что проявилось в двукратном уменьшении размеров всех поверхностно расположенных метастатических узлов, исчезновении болей в нижней челюсти, уменьшении темпа экссудации в правой плевральной полости. Трехжды выполненная правосторонняя плевральная пункция подтвердила уменьшение объема экссудата: до лечения объем экссудата составил 600 мл, через неделю после лечения — 350 мл, через 3 недели — 20 мл. Улучшение функции центральной нервной системы проявилось в восстановлении полноцен-

Использование выявляемого способа лечения злокачественных новообразований и комплексного препарата, обладающего противоопухолевым действием, позволяет по сравнению с известными способом лечения и набором для его осуществления:

- упростить способ лечения за счет одномоментного парентерального введения комплексного препарата, содержащего АФП и цитотоксическое ПАВ в оптимальном соотношении;
- снизить дозы используемых компонентов: АФП в 13-140 раз, цитотоксического компонента в 3-14 раз;
- повысить эффективность лечения за счет высокой специфичности препарата по отношению к растущим раковым клеткам и оптимального состава комплексного препарата, имеющего длительный срок хранения (два года);
- снизить стоимость лечения за счет малокомпонентности заявляемого комплексного препарата и низких доз используемых химиопрепаратов.

Таким образом, в заявляемом способе лечения злокачественных новообразований реализуется два биологических механизма. Первый из них заключается в адресной доставке цитотоксического средства с помощью АТФ к опухолевым клеткам. Второй заключается в направленной деструкции опухолевых клеток из-за разрушения внутриклеточных структур, в частности, ЭПР и лизосом. При этом может происходить самопереваривание опухолевых клеток за счет содержащихся в лизосомах ферментов гидролиза по типу адресно индуцированного апоптоза. Направленная редукция гораздо меньше затрагивает клетки кроветворной, иммунной и других пос-

тоянно растущих систем, часто страдающих от применения стандартной противоопухолевой химиотерапии. Заявляемый комплексный препарат Редуцин отличается повышенной эффективностью противоопухолевого действия, малокомпонентностью, простотой получения, длительностью хранения.

# ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения флоккентивных новообразований, включающий введение альфа-фетопротейна, отличающийся тем, что альфа-фетопrotein вводят в составе комплексного препарата, дополнительно содержащего полиеновый антибиотик и наполнитель при соотношении 1: (60-100):(50-70), при этом препарат вводят парентерально, курсом 10 введений один раз в три дня.

2. Комплексный препарат, обладающий противоопухолевым действием, включающий альфа-фетопrotein, цитотоксическое средство и наполнитель, отличающийся тем, что в качестве цитотоксического средства он содержит полненьный антибиотик, а в качестве наполнителя полисахарид или сахар при следующем количественном соотношении компонентов, в мг:

альфа-фетопротеин	- 0,07 - 0,15
полиеновый антибиотик	- 4,2 - 7,0
наполнитель	- 3,5 - 5,0

3. Комплексный препарат по п.2, отличающийся тем, что в качестве полиенового антибиотика он содержит амфотериин В или нистатин.

4. Комплексный препарат по п.2, отличающийся тем, что в качестве наполнителя он содержит полисахарид, выбранный из группы реополиглюкин, полиглюкин, декстран или сахар, преимущественно глюкозу.

**Заявитель**

B. 11

В. Н. Нек

## Р Е Ф Е Р А Т

**Использование:** медицина, конкретнее онкология

**Техническая задача:** упрощение известного способа, уменьшение доз вводимых лекарственных средств и снижение стоимости лечения.

**Сущность изобретения:**

В зависимости от характера и тяжести заболевания больному на фоне инфузионно-детоксикационной терапии парентерально вводят комплексный препарат, содержащий АФП в количестве 0,07-0,15 мг, полиеновый антибиотик, преимущественно амфотерицин В или нистатин в количестве 4,2-7,0 мг и наполнитель, один раз в сутки с интервалом в три дня, курсом 10 инфузионно-капельных вливаний.

Комплексный препарат, обладающий противоопухолевым действием, содержит следующие компоненты, в мг:

АФП	- 0,07 - 0,15
полиеновый антибиотик	- 4,2 - 7,0
наполнитель	- 3,5 - 5,0

В качестве наполнителя преимущественно используют полисахарид из группы реополиглюкин, полиглюкин, или сахар, например глюкозу.

**Положительный эффект:** Упрощение способа, уменьшение доз вводимых лекарственных средств и снижение стоимости лечения. Комплексный препарат отличается повышенной эффективностью противоопухолевого действия, малокомпонентностью, простотой получения и длительным сроком хранения.

2 в.п.ф-лы, 6 прим.

Референт Кучумова Л.Я.